

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(1) Publication number : 02-295967

(43) Date of publication of application : 06.12.1990

(51) IntCL

C07C311/37

C07C303/40

(21) Application number : 01-115204

(71) Applicant : HOKURiku SENYAKU CO LTD

(22) Date of filing : 10.05.1989

(72) Inventor : ITO YASUO

KATO HIDEO

ECCHU EIICHI

MITANI KAZUYA

YAGINOURI YUKI

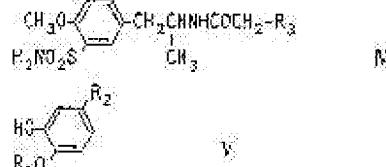
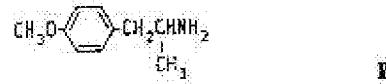
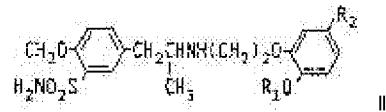
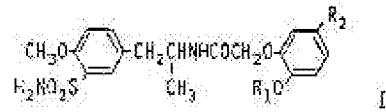
SAKURAISHUNICHIRO

(54) PREPARATION OF PHENOXYETHYLAMINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the subject substance or a pharmaceutically acceptable acid adduct thereof useful as an antihypertensive drug or diuretic drug from readily available raw materials in a high yield by reducing a phenoxyacetamide derivative.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R₁ is lower alkyl; R₂ is H or halogen) is treated with a reducing agent (e.g. lithium aluminum hydride) in an inert solvent such as THF to prepare a compound of formula II. The reaction is performed in a temperature range between ice-cooled temperature and the refluxing temperature of the solvent to be used. The compound of formula I is a novel compound and is prepared by reacting a compound of formula III with a compound of formula: R₃-CH₂COOC₁ and subsequently with a compound of formula: CSO₃ and ammonia and then reacting the prepared compound of formula IV with a compound of formula V.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑪ 公開特許公報 (A) 平2-295967

⑫ Int. Cl. 5

C 07 C 311/37
303/40

識別記号

府内整理番号

8217-4H
8217-4H

⑬ 公開 平成2年(1990)12月6日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 フエノキシエチルアミン誘導体の製造方法

⑮ 特 願 平1-115204

⑯ 出 願 平1(1989)5月10日

⑰ 発明者	伊藤 安夫	福井県勝山市元町3丁目11-14
⑰ 発明者	加藤 日出男	福井県福井市乾徳3丁目5-8
⑰ 発明者	越中 栄一	福井県勝山市旭町2丁目6-3
⑰ 発明者	見谷 一也	福井県福井市新保2丁目2206
⑰ 発明者	八木 典幸	福井県勝山市猪野毛屋12-6-2
⑰ 発明者	桜井 俊一郎	福井県勝山市猪野毛屋12-6-2
⑰ 出願人	北陸製薬株式会社	福井県勝山市立川町1丁目3-14

明細書

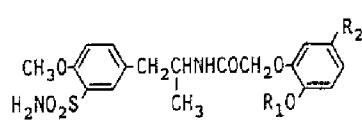
1 発明の名称

フェノキシエチルアミン誘導体の製造方法

本発明は優れた交感神経 α -受容体遮断作用を有し、降圧剤及び排尿困難治療剤として有用な一般式(I)

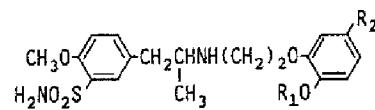
2 特許請求の範囲

一般式



(式中、 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子又はハロゲン原子を表す。)

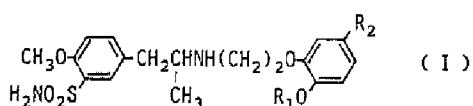
で示されるフェノキシアセトアミド誘導体を還元することを特徴とする一般式



(式中、 R_1 及び R_2 は前述と同意義を表す。) で示されるフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる酸付加塩の製造方法。

3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野



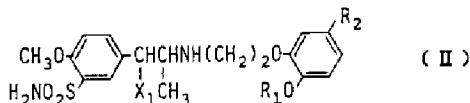
(式中、 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子又はハロゲン原子を表す。)

で示される光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる酸付加塩の新規な製造方法に関するものである。

従来の技術

前記一般式(I)で示される光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体は、従来、特公昭62-52742号、特開昭57-136581号、特開昭82-114952号及び本出願人の出願に係わる特願昭63-303897号等に記載の方法により製造されていた。即ち、

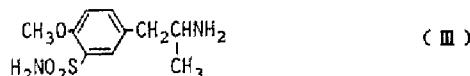
①一般式(II)



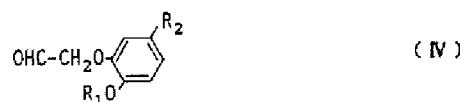
(式中、R₁及びR₂は前述と同意義を、X₁はハロゲン原子を表す。)

で示される化合物を水素化分解する方法。

②式(III)



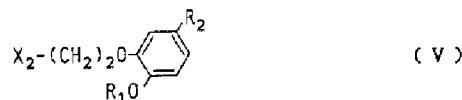
で示されるフェネチルアミン誘導体と一般式(IV)



(式中、R₁及びR₂は前述と同意義を表す。)

で示されるフェノキシアセトアルデヒド誘導体とを還元的に結合させる方法。

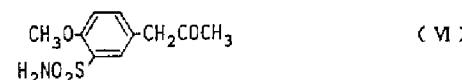
③前記式(III)で示されるフェネチルアミン誘導体と一般式(V)



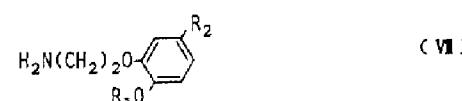
(式中、R₁及びR₂は前述と同意義を、X₂はハロゲン原子を表す。)

で示されるフェノキシエチルハライド誘導体とを反応させる方法。

④式(VI)



で示されるフェニルアセトン誘導体と一般式(VII)



(式中、R₁及びR₂は前述と同意義を表す。)

で示されるフェノキシエチルアミン誘導体とを還元的に結合させる方法。

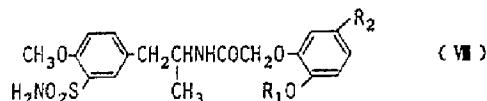
発明が解決しようとする課題

前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体の製造には、従来、①、②、③及び④の4種の方法が用いられていた。

しかしながら、これら従来法は、収率及び原料供給の点で必ずしも工業的製法とは言い難かった。
課題を解決するための手段

本発明者は、前述の事情を鑑み銳意研究した結果、原料供給も容易で、しかも収率良く、光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体(I)を得る方法を見い出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明は一般式(V)



(式中、R₁及びR₂は前述と同意義を表す。)で示されるフェノキシアセトアミド誘導体を還元することを特徴とする、前記一般式(I)で示される光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる

酸付加塩の新規な製造方法に関するものである。

本発明の製造方法によって得られる前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体の薬理学的に許容しうる酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、磷酸、メタ偏酸等の鉱酸塩、あるいは、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、リソゴ酸、酒石酸、乳酸、マロン酸、ブロビオン酸、マンデル酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、1,0-カソファースルホン酸、グルコン酸等の有機酸塩が挙げられる。

本発明の前記一般式(I)及び(V)中、R₁で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tent-ブチル基等が、R₂で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

又、前記一般式(I)及び(V)で示される化合物は不斉炭素原子を有しており、これら化合物には光学活性体が存在しうるが、ラセミ体及び光

学活性体もすべて本発明に包含されるものである。

本発明の製造方法の好ましい実施態様は以下のようにある。

即ち、前記一般式(VI)で示されるフェノキシアセトアミド誘導体を還元し、前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体に導く際、前記一般式(VI)で示される化合物を、不活性有機溶媒中、還元剤と処理することである。

本反応において使用される不活性有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化アセトキシホウ素ナトリウム、ジボラン等が挙げられる。尚、ジボランは、反応系内で、水素化ホウ素ナトリウムと三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体から発生させることもできる。

また、反応は氷冷下から使用される溶媒の還流温度の範囲で行われる。

尚、本発明の製造方法において出発原料となっ

限定されるものではない。

参考例1

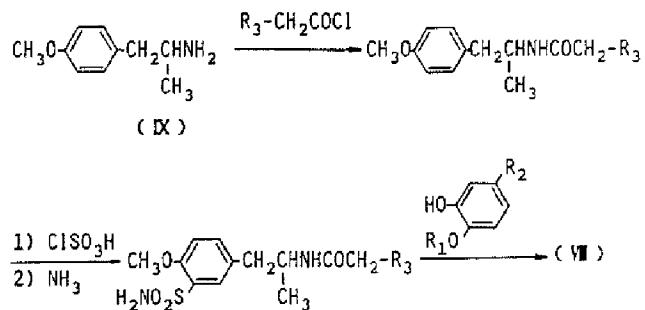
R-(+)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

ブロモ酢酸10.70gのクロロホルム80ml溶液中に、トリエチルアミン10.70mlを加えた後、内温5~10°でトリメチルアセチルクロリド9.50mlを滴下する。反応液を室温で4時間攪拌後、内温5~10°でR-(+)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン $[\alpha]_D^{23.1}-25.6^{\circ}$ (c=1, MeOH) 10.60gを滴下し、室温に戻し1.5時間攪拌する。反応液を希塩酸、炭酸カリウム水溶液、水で順次洗浄し、クロロホルム層を脱水後、溶媒を減圧留去して淡黄色結晶15.23gを得る。トルエンから再結晶して無色結晶を得る。

融点 91~91.5°

元素分析値 C₁₂H₁₆BrNO₂

た前記一般式(VI)で示されるフェノキシアセトアミド誘導体は新規な化合物であり、フェネチルアミン化合物(VII)から以下に示す方法により製造することができる。その詳細は参考例中に記載した。



(式中、R₁及びR₂は前述と同意義を、R₃は臭素原子又はメチルスルホニルオキシ基を表す。)

実施例

以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例の特定の細部に

理論値 C, 50.37; H, 5.64; N, 4.88

実験値 C, 50.56; H, 5.63; N, 4.96

比旋光度

$[\alpha]_D^{23.0} +8.9^{\circ}$ (c=1, MeOH)

参考例1の方法に準拠し、参考例2の化合物を得る。

参考例2

(±)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

性状 無色針状晶(トルエン)

融点 85~87°

元素分析値 C₁₂H₁₆BrNO₂

理論値 C, 50.37; H, 5.64; N, 4.88

実験値 C, 50.50; H, 5.79; N, 4.91

参考例3

R-(+)-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニ

ルオキシアセトアミド

R - (-) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミン・塩酸塩 $[\alpha]_D^{22.3} - 10.1^\circ$ (c=1, MeOH) 5.10 g 及びトリエチルアミン 5.80 mL のクロロホルム 25 mL 懸濁液中に、内温 0~5° でメチルスルホニルオキシアセトアミド [メチルスルホニルオキシ酢酸 4.80 g 及びチオニルクロリド 5.80 mL より製造] のクロロホルム 5 mL 溶液を滴下する。同温で 30 分間攪拌後、反応液を水洗する。クロロホルム層を希塩酸で洗浄し、脱水後、溶媒を減圧留去する。残渣の結晶をイソプロピルエーテルで洗浄して淡褐色結晶 7.05 g を得る。トルエンから再結晶して無色結晶を得る。

融点 96~97°

元素分析値 C₁₃H₁₉N₁O₅S

理論値 C, 51.81; H, 6.35; N, 4.65

実験値 C, 52.18; H, 6.76; N, 4.76

比旋光度

 $[\alpha]_D^{23.0} - 5.4^\circ$ (c=1, MeOH)

得る。

融点 162~164°

元素分析値 C₁₂H₁₇B₁N₂O₄S

理論値 C, 39.46; H, 4.69; N, 7.67

実験値 C, 39.61; H, 4.82; N, 7.70

比旋光度

 $[\alpha]_D^{23.2} + 3.7^\circ$ (c=1, MeOH)

参考例 4 の方法に準拠し、参考例 5 の化合物を得る。

参考例 5

(土) - N - [2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] - 2 - プロモアセトアミド

性状 無色針状晶 (MeOH)

融点 210.5~211.5°

元素分析値 C₁₂H₁₇B₁N₂O₄S

理論値 C, 39.46; H, 4.69; N, 7.67

実験値 C, 39.57; H, 4.95; N, 7.73

参考例 4

R - (+) - N - [2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] - 2 - プロモアセトアミド

クロロスルホン酸 23.00 mL 中に、内温 5~2° で R - (+) - 2 - プロモ - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アセトアミド 12.50 g を少量ずつ加えた後、室温に戻し 5 時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶をろ取後、水洗して無色結晶 15.10 g を得る。ここで得られた結晶のうち 14.00 g をクロロホルム 210 mL に溶かし、氷冷攪拌下でアンモニアガスを 1 時間通す。析出結晶をろ取後、クロロホルム次いで水で洗浄して無色結晶 10.00 g を得る。また、ろ液のクロロホルム層を分取し、水洗、脱水後、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取後、先に得られた結晶と合して無色結晶 11.70 g を得る。メタノールから再結晶して無色針状晶を得る。

参考例 6

R - (-) - N - [2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチルスルホニルオキシアセトアミド

クロロスルホン酸 14.30 mL 中に、内温 0~10° で R - (-) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチルスルホニルオキシアセトアミド 8.50 g を少量ずつ加えた後、室温に戻し 2.5 時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層は水洗、脱水後、溶媒を留去する。残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出結晶をろ取して淡褐色結晶 8.80 g を得る。ここで得られた結晶を酢酸エチル 50 mL に溶かし、内温 10° 以下でアンモニア水 13 mL を滴下する。室温で 1 時間攪拌後、析出結晶をろ取して淡褐色結晶 4.03 g を得る。エタノールから再結晶して無色針状晶を得る。

融点 155~156°

元素分析値 C₁₃H₂₀N₂O₇S₂
 理論値 C, 41.06; H, 5.30; N, 7.36
 実験値 C, 40.97; H, 5.62; N, 7.34
 比旋光度 [α]_D^{23.0} -9.2° (c=1, MeOH)

融点 170~171.5°
 元素分析値 C₁₉H₂₃FN₂O₆S
 理論値 C, 53.51; H, 5.44; N, 6.57
 実験値 C, 53.18; H, 5.67; N, 6.60
 比旋光度 [α]_D^{23.1} -39.3° (c=1, CH₃CN)

参考例 7

R - (-) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル] - 2 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) アセトアミド

R - (+) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル] - 2-ブロモアセトアミド 1.00g、炭酸カリウム 0.45g 及び 5-フルオロ-2-メトキシフェノール 0.43g の N, N-ジメチルホルムアミド 5ml 懸濁液を、内温 55°で 2.5 時間攪拌する。反応液を水中に注ぎ、析出結晶をろ取後、水洗して淡褐色結晶 0.88g を得る。メタノールから再結晶して淡褐色プリズム晶を得る。

本品の性状は参考例 7 で得られた化合物と一致した。

参考例 7 及び 8 の方法に準拠し、参考例 9 及び 10 の化合物を得る。

参考例 8

(±) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル] - 2 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) アセトアミド

性状 無色結晶 (MeOH)
 融点 173~174.5°
 元素分析値 C₁₉H₂₃FN₂O₆S
 理論値 C, 53.51; H, 5.44; N, 6.57
 実験値 C, 53.18; H, 5.40; N, 6.94

参考例 10

R - (-) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル]

参考例 8

R - (-) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル] - 2 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) アセトアミド

参考例 7 で用いた R - (+) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル] - 2-ブロモアセトアミドの代わりに R - (-) - N - [2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル] - 2-メチルスルホニルオキシアセトアミドを用い、参考例 7 と同様の方法により表記化合物を得る。

] - 2 - (2-エトキシフェノキシ) アセトアミド

性状 淡赤色針状晶 (MeOH)
 融点 151~154°
 元素分析値 C₂₀H₂₆N₂O₅S
 理論値 C, 56.86; H, 6.20; N, 6.63
 実験値 C, 56.79; H, 6.15; N, 6.61
 比旋光度 [α]_D^{23.9} -28.6° (c=1, MeOH)

実施例 1

R - (-) - S - [2 - [2 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) エチルアミノ] ブロビル] - 2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

水素化ホウ素ナトリウム 5.39g のテトラヒドロフラン 19.0ml 懸濁液中に、氷冷攪拌下、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体 23.40ml を滴下後、室温で 15 分間攪拌する。次いで、氷冷攪拌下、反応液に R - (-) - N - [2 - (3-

-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-[5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ]アセトアミド 27.00g を少量ずつ加えた後、15分間加熱還流する。さらに、水浴攪拌下、反応液に10%塩酸7.0mlを滴下後、30分間加熱還流する。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とし、反応液中のテトラヒドロフランを減圧留去する。析出結晶をろ取後、水洗して淡褐色結晶33.10gを得る。得られた結晶をエタノール43.0mlに加熱溶解し、不溶物をろ去後、ろ液にエタノール性塩酸を加えて酸性とする。析出結晶をろ取後、エタノールで洗浄して淡褐色結晶24.80gを得る。エタノールと水の混液(4:1)から再結晶して無色結晶を得る。

融点 228.5~229°

元素分析値 C₁₉H₂₅FN₂O₅S・HCl

理論値 C, 50.83; H, 5.84; N, 6.24

実験値 C, 50.52; H, 5.14; N, 6.27

比旋光度

[α]_D^{23.0} -8.1° (c=1, MeOH)

実施例1の方法に準拠し、実施例2及び3の化合物を得る。

実施例2

(土)-5-[2-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

性状 無色結晶(EtOH-H₂O)

融点 258~260°

元素分析値 C₁₉H₂₅FN₂O₅S・HCl

理論値 C, 50.83; H, 5.84; N, 6.24

実験値 C, 50.47; H, 5.93; N, 6.24

実施例3

R-(+)-5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

性状 無色結晶(EtOH-H₂O)

融点 227~228°

元素分析値 C₂₀H₂₈N₂O₅S・HCl

理論値 C, 53.88; H, 6.57; N, 6.30

実験値 C, 53.64; H, 6.40; N, 6.21

比旋光度

[α]_D^{23.9} -4.3° (c=1, MeOH)

発明の効果

本発明の製造方法によれば、前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体を収率良く、工業的規模で得ることができる。得られた前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる酸付加塩は、優れた交感神経α-受容体遮断作用を有し、降圧剤及び排尿困難治療剤として極めて有用である。